



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 196 36 343 C 1

⑳ Aktenzeichen: 196 36 343.8-44
㉔ Anmeldetag: 30. 8. 96
㉕ Offenlegungstag: —
㉖ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 23. 10. 97

⑤① Int. Cl.⁶:
C 07 F 7/18
C 07 D 277/24
C 07 D 493/04
C 07 D 319/06
C 07 D 263/20
C 07 F 7/02
// (C 07 D 493/04,
303:00,313:00)

DE 196 36 343 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦② Erfinder:
Schinzer, Dieter, Prof. Dr., 38108 Braunschweig, DE;
Limberg, Anja; 38102 Braunschweig, DE; Böhm,
Oliver M., 38118 Braunschweig, DE

⑤⑤ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 41 38 042 A1

⑤④ Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese von Epothilon A und B

⑤⑦ Es werden Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese
von Epothilon A und B beschrieben.
Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganis-
men hergestellt werden können und die Taxol ähnliche
Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in
der Arzneimittelchemie besitzen.

DE 196 36 343 C 1

Beschreibung

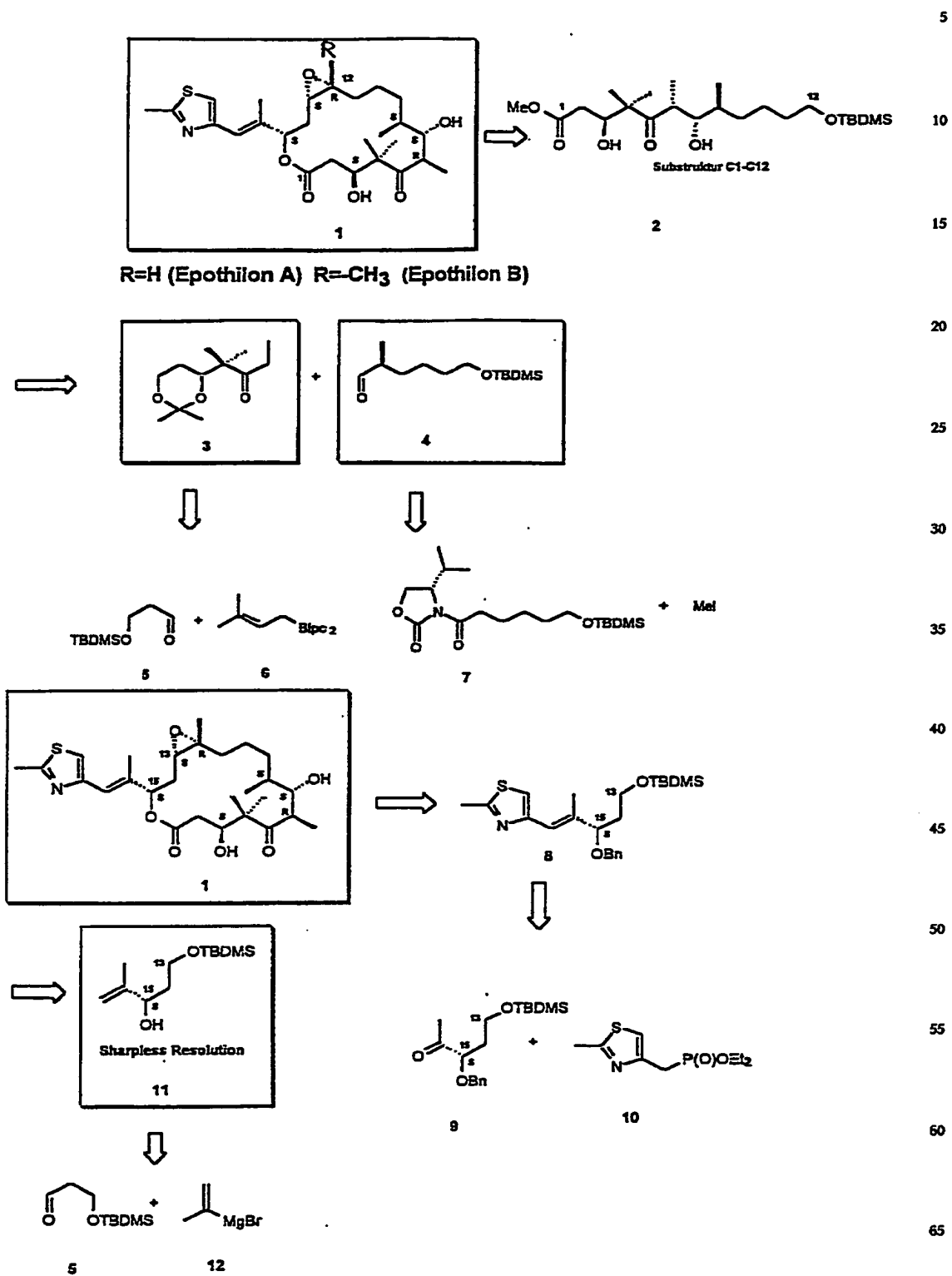
Die Erfindung betrifft Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese von Epothilon A und B. Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden können und die Taxol ähnliche Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in der Arzneimittellchemie besitzen. Diese Epothilone A und B werden innerhalb des Standes der Technik in DE 41 38 042 C2 und in European Chemistry Chronicle, Vol. 1/ No. 1 S. 7—10 beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Zwischenprodukte für die Totalsynthese von Epothilon A und B bereitzustellen, die es erlauben, die Naturstoffe einfach herzustellen und ebenso die Strukturen in der üblichen Art und Weise zu variieren, um Verbindungen mit stärkeren bzw. nebenwirkungsärmeren Eigenschaften herstellen zu können.

Zunächst erfolgt die Beschreibung der Synthesestrategie, danach die detaillierte Synthese der Schlüsselsegmente, 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methylpentan-3-on 3, 6-[(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-hexanal 4, dem Thiazolderivat 8 und (4S,6S)-10-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-decan-3-on (dem Aldolreaktionsprodukt aus 3 und 4 und (3S,6R,7S,8S)-7-Benzyloxy-3-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-12-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-dodecansäure 87. Diese Synthone werden zwangsläufig benötigt, um die Naturstoffe stereospezifisch erstellen zu können. Das folgende Schema zeigt den retrosynthetischen Weg, auf welchem Wege die Naturstoffe synthetisiert werden (nachveröffentlicht in Chem. Eur. J. 1996, 2,1477).

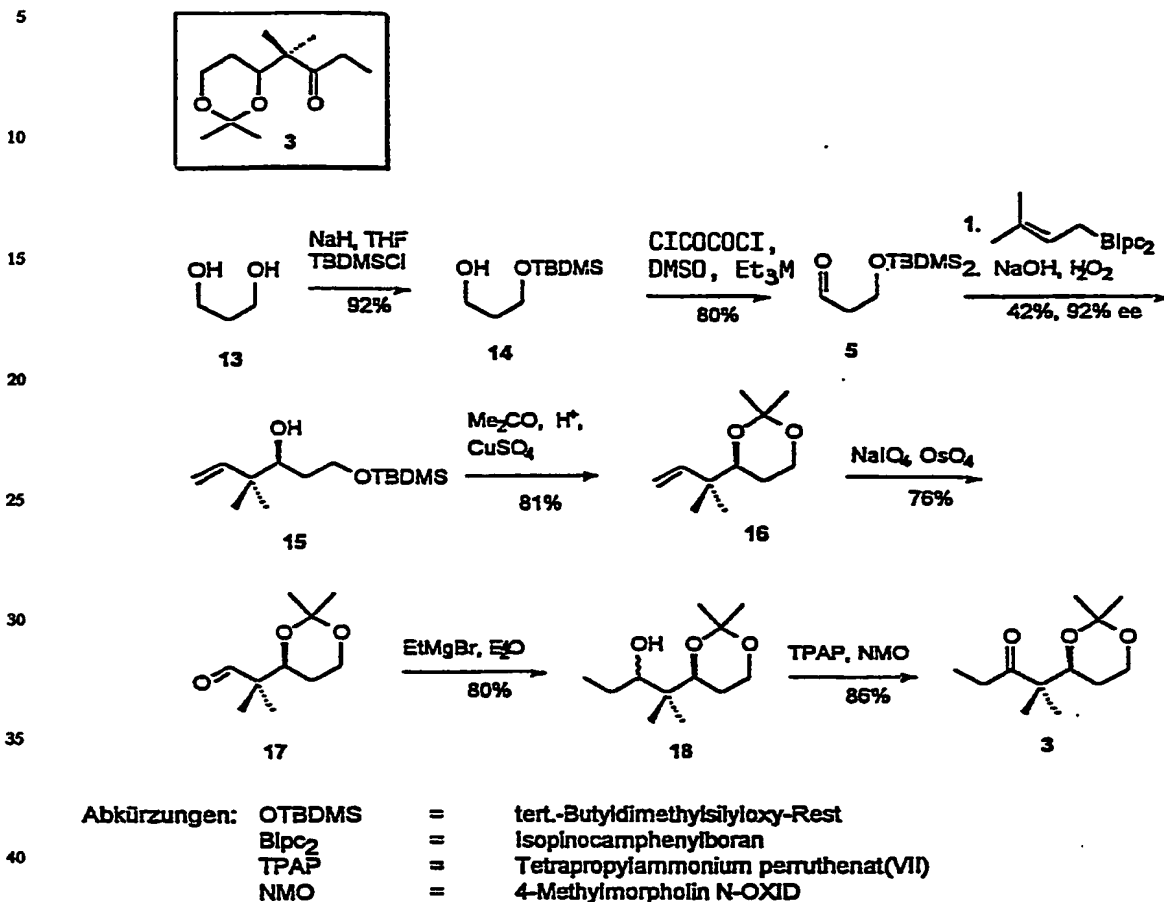
Schema 1

Retrosynthetische Analyse



Schema 2

Synthese von Segment 3



Arbeitsvorschriften zur Synthese von Segment 3

(2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on)

Das 3-[(tert-Butyldimethylsilyloxy)propanal 5 wird ausgehend von Propan-1,3-diol 13 hergestellt, indem zunächst nach einer Methode von P.G. McDougal, J.G. Rico, Y. Oh, B.D. Condon, J. Org. Chem. 1986, 51, 3388–3390, zum 3-[(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-propanol 14 monosilyliert wird, das anschließend mit DMSO/Oxalylchlorid zum Aldehyd 5 oxidiert wird (A. Jenmalm, W. Berts, Y. Li, K. Luthmann, I. CsSregh, U. Hacksell, J. Org. Chem. 1994, 59, 1139–1148).

Darstellung von 1-[(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4,4-dimethyl-hex-5-en-3-ol 15

(H.C. Brown, P.K. Jadhav, Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1215–1218; P.K. Jadhav, K.S. Bhat und P. Thirumalai, H.C. Brown, J. Org. Chem. 1986, 51, 432–439).

Zu einer auf -25°C gekühlten Suspension von Isopinocampheylboran (Ipc_2BH) (7.34 mmol, hergestellt aus (–)-Pinen [99%, 97% optische Aktivität (ee)] H.C. Brown, M.C. Desai, P.K. Jadhav, J. Org. Chem. 1982, 47, 5065–5069; H.C. Brown, B. Singaram, J. Org. Chem. 1984, 49, 945–947) in 26 ml THF wird 500 mg (7.34 mmol, 1 equiv) 3-Methyl-1,2-butadien langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 6 h bei -25°C gerührt. Das THF wird anschließend abgepumpt bei RT (14 bar/1 h), (0.5 mm/2 h) und der Rückstand in 10.5 ml Diethylether gelöst. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und 1.382 g (7.34 mmol, 1 equiv) Aldehyd 5 zugetropft. Man löst 12 h bei -78°C rühren und läßt dann auf RT erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit 10.7 ml 3 N NaOH-Lösung versetzt, danach mit 4.4 ml 30%iger H_2O_2 -Lösung und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 15 ml H_2O und 15 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 gereinigt und man erhält 800 mg (3.098 mmol) des Alkohols 15, entsprechend einer Ausbeute von 42%. Die Bestimmung des Enantiomerentüber-

schusses erfolgte durch GC-analytische Untersuchung der diastereomeren Verbindungen, die bei der Veresterung des Alkohols mit (1R)-(-)-Camphansäurechlorid erhalten werden und ergab eine optische Aktivität (ee) von 92%.

Allgemeine Daten: $C_{14}H_{30}O_2Si$, FG = 258.47 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 145.69 (d), 112.27 (t), 78.52 (d), 63.29 (t), 41.19 (s), 33.39 (t), 25.89 (q), 22.85 (q), 22.43 (q), 18.17 (s), -5.52 (q). 5

Darstellung von 4-(1,1-Dimethyl-allyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 16

Es werden 278 mg (1.076 mmol) des Alkohols 15 in 13 ml Aceton gelöst und 400 mg (2.51 mmol, 2.3 equiv) wasserfreies $CuSO_4$ zugegeben. Dann werden 20 Tropfen einer Lösung von 0.1 ml Eisessig in 1 ml CH_2Cl_2 zuge tropft und 12 h bei RT gerührt. Falls sich DC-chromatographisch noch Edukt nachweisen läßt, wird weitere Säurelösung zugegeben, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf ges. $NaHCO_3$ -Lösung gegossen und die wäßrige Phase mit DE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 gereinigt. Man erhält 161 mg (0.87 mmol) des Acetonids 16 entsprechend einer Ausbeute von 81%. 10 15

Allgemeine Daten: $C_{11}H_{20}O_2$, FG = 184.28 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 145.10 (d), 111.88 (t), 98.19 (s), 75.32 (d), 60.10 (t), 39.97 (s), 29.80 (q), 25.88 (t), 22.86 (q), 22.45 (q), 19.11 (q). 20

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-propionaldehyd 17

Es werden 286 mg (1.55 mmol) des Acetonids 16 in 18 ml THF gelöst und 14 ml wäßriger Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Zu der kräftig gerührten Reaktionsmischung wird 400 µl (0.031 mmol, 0.02 equiv) OsO_4 -Lösung (25%ig in tert-Butanol) zuge tropft. Nach 10 min. werden 996 mg (4.656 mmol, 3 equiv) $NaIO_4$ portionsweise über einen Zeitraum von 20 min. zugegeben. Die Mischung wird kräftig bei RT gerührt und nach 24 und 48 h jeweils weitere 332 mg (je 1.55 mmol, 2 x 1.0 equiv) $NaIO_4$ addiert. Nach 55 h werden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 221 mg (1.19 mmol) des Aldehyds 17 entsprechend einer Ausbeute von 76%. 25 30

Allgemeine Daten: $C_{10}H_{18}O_3$, FG = 186.25 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 206.09 (d), 98.43 (s), 72.94 (d), 59.75 (t), 48.84 (s), 29.57 (q), 25.57 (t), 18.96 (q), 18.62 (q), 16.46 (q). 35

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-ol 18

Eine Lösung von 268 mg (1.44 mmol) des Aldehyds 17 in 4 ml Diethylether wird bei 0°C mit 528 µl (1.58 mmol, 1.1 equiv) einer 3 M Lösung von $EtMgBr$ in Diethylether versetzt. Man läßt 2 h bei 0°C rühren, erwärmt auf RT und läßt eine weitere Stunde rühren. Zur Aufarbeitung wird mit ges. wäßriger NH_4Cl -Lösung versetzt und dann soviel Wasser zugegeben bis der Niederschlag in Lösung geht. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 251 mg (1.16 mmol) des Alkohols 18, entsprechend einer Ausbeute von 80%. 40

Allgemeine Daten: $C_{12}H_{24}O_3$, FG = 216.31 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 98.41 (s), 79.95 (d), 76.65 (d), 60.10 (t), 40.60 (s), Diastereomer 1: 30.04 (q), 25.73 (t), 24.64 (t), 20.03 (q), 19.25 (q), 15.99 (q), 11.67 (q). 45

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 98.57 (s), 78.85 (d), 76.46 (d), 60.08 (t), 39.93 (s), Diastereomer 2: 30.02 (q), 25.41 (t), 25.08 (t), 20.85 (q), 20.30 (q), 18.90 (q), 11.95 (q). 50

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 3

W.P. Griffith, S.V. Ley, G.P. Whitcombe, A.D. White, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 1625—1627.

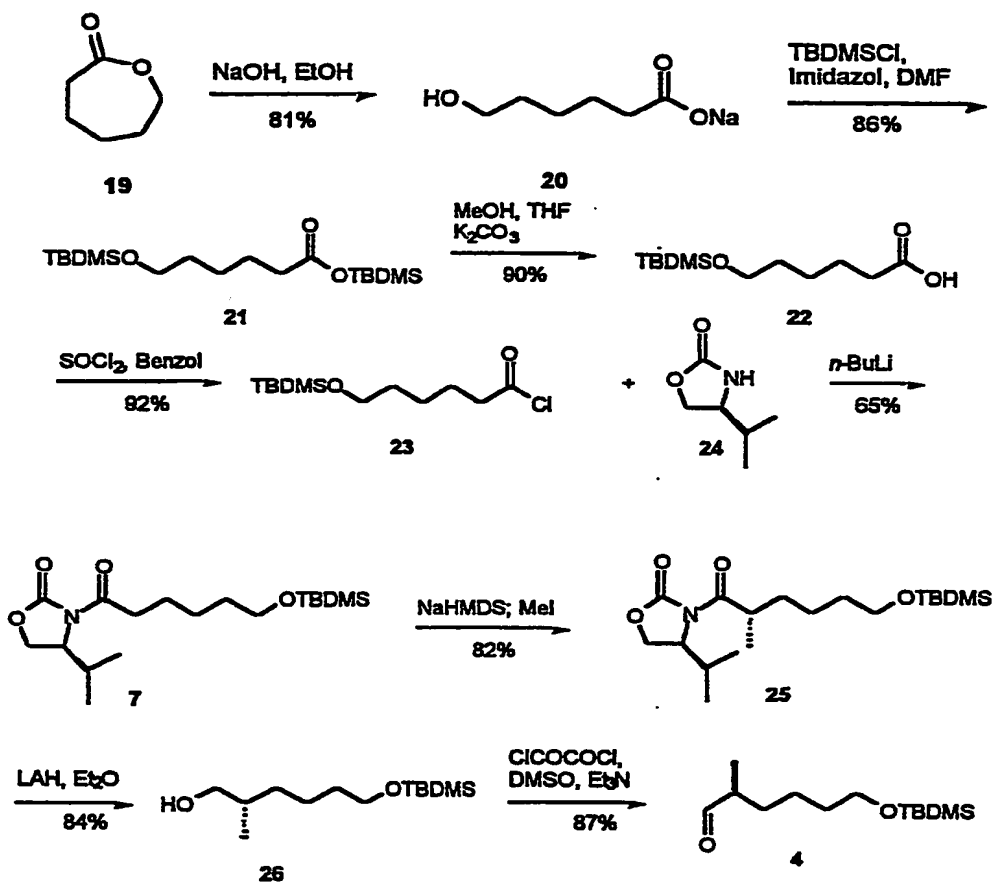
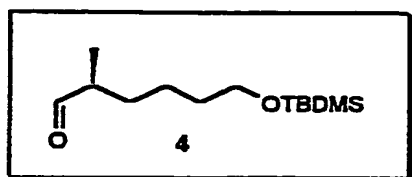
Es werden 70 mg (0.32 mmol) des Alkohols 18 in 5 ml CH_2Cl_2 gelöst und 64 A Molsiebkugeln und 66 mg (0.48 mmol, 1.5 equiv) 4-Methylmorpholin N-OXID (NMO) zugegeben. Nach 10 min Rühren werden 6 mg Tetrapropylammonium-perruthenat(VII) (TPAP) (0.016 mmol, 0.05 Äquivalente) addiert und 4 Stunden bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeeengt und direkt säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 60 mg (0.28 mmol) des Ethylketons 3, entsprechend einer Ausbeute von 86%. 55

Allgemeine Daten: $C_{12}H_{22}O_3$, FG = 214.30 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 213.23 (s), 98.42 (s), 74.18 (d), 59.82 (t), 50.44 (s), 31.70 (t), 30.03 (q), 25.55 (t), 20.97 (q), 19.35 (q), 19.04 (q), 8.16 (q). 60 65

Schema 3

Synthese von Segment 4



Abkürzungen: OTBDMS = tert.-Butyldimethylsilyloxy-Rest
 TBDMSCl = tert.-Butyldimethylsilylchlorid
 HMDS = Hexamethyldisilazan
 LAH = Lithiumaluminiumhydrid

Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Segment 4

Das Natrium-6-hydroxyhexanoat 20 wird nach einer Vorschrift von Wulff, Krüger und Röhle Chem. Ber. 1971, 104, 1387 – 1399 aus ω -Caprolacton 19 hergestellt.

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilylester 21

E. J. Corey, A. Venkanteswarlu, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6190—6191.

Eine Mischung aus 2,00 g (12,97 mmol) des Salzes 20, 25 ml DMF, 5,87 g (38,93 mol, 3 equiv) TBDMSCl und 5,3 g (77,85 mmol, 6 equiv) Imidazol wird 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird flashfiltriert und anschließend mit Pentan : DE = 4 : 1 säulen-chromatographisch gereinigt. Man erhält 3,99 g (11,1 mmol) der bissilylierten Verbindung 21, entsprechend einer Ausbeute von 85%.

Allgemeine Daten: $C_{18}H_{40}O_3Si_2$, FG = 360,69 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 174,17 (s), 63,00 (t), 36,02 (t), 32,53 (t), 25,95 (q), 25,55 (q), 25,40 (t), 24,91 (t), 18,33 (s), 17,57 (s), -4,83 (q), -5,32 (q).

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure 22

nach D.R. Morton, J.L. Thompson, J. Org. Chem. 1978, 43, 2102—2106.

Eine Lösung von 3,25 g (9,02 mmol) der bissilylierten Verbindung 21 in 130 ml Methanol und 44 ml THF wird mit einer Lösung von 4,4 g (31,8 mmol, 3,5 equiv) K_2CO_3 in 44 ml H_2O versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach wird das Volumen der Reaktionslösung im Vakuum auf ein Viertel reduziert. Man verdünnt mit 130 ml ges. NaCl-Lösung und stellt mit 1 M $KHSO_4$ -Lösung auf pH 4—5 ein. Es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält 2,01 g (8,17 mmol) der Carbonsäure 22, entsprechend einer Ausbeute von 90%.

Allgemeine Daten: $C_{12}H_{26}O_3Si$, FG = 246,42 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 180,09 (s), 62,90 (t), 34,05 (t), 32,37 (t), 25,93 (q), 25,31 (t), 24,46 (t), 18,32 (s), -5,33 (q).

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorid 23

J. Tanaka, Bull. Chem. Jpn. 1992, 65, 2851—2853.

Eine Lösung von 0,5 g (2,03 mmol) Carbonsäure 22 in 4 ml Benzol wird mit 362 mg (3,04 mmol, 1,5 equiv) Thionylchlorid ($SOCl_2$) versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Um das überschüssige $SOCl_2$ aus der Reaktionsmischung zu entfernen, wird der Rückstand wieder mit Benzol versetzt und erneut abdestilliert. Man erhält 494 mg (1,865 mmol, 92%) des Säurechlorids 23. Dieses Rohprodukt wird ohne Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

Darstellung von 3-[6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoyl]-4-isopropylloxazolidin-2-on 7

A. Gonzalez, Synth. Comm. 1991, 21, 1353—1360.

Eine Lösung von 755 mg (5,845 mmol) (4S)-4-(1-Methylethyl)-2-oxazolidinon 24 in 8 ml THF wird auf $-78^\circ C$ gekühlt und tropfenweise mit 4,0 ml (6,43 mmol, 1,1 equiv) einer n-BuLi-Lösung (1,6 M in Hexan) versetzt. Anschließend wird bei $-78^\circ C$ innerhalb von 2 min eine Lösung von 1,703 g (6,43 mmol, 1,1 equiv) Säurechlorid 23 in 7 ml THF zugegeben. Man läßt auf RT erwärmen und versetzt mit 11 ml einer 1 M wäßrigen K_2CO_3 -Lösung und läßt 15 min rühren. Es wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit Pentan : Diethylether = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 1,352 g (3,78 mmol) der Verbindung 7, entsprechend einer Ausbeute von 65%.

Allgemeine Daten: $C_{18}H_{35}NO_4Si$, FG = 357,56 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 173,22 (s), 154,02 (s), 63,26 (t), 62,94 (t), 58,32 (d), 35,47 (t), 32,52 (t), 28,32 (d), 25,92 (q), 25,36 (t), 24,18 (t), 18,29 (s), 17,92 (q), 14,61 (q), -5,34 (q).

Darstellung von 3-[6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on 25

D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6757—6761.

Es werden 1,231 ml (1,231 mmol, 1,1 equiv) einer 1 M Lösung von NaHMDS in THF auf $-78^\circ C$ gekühlt und tropfenweise mit einer auf $0^\circ C$ gekühlten Lösung von 400 mg (1,119 mmol) Oxazolidinon 7 in 3,5 ml THF versetzt. Man läßt 30 min bei $-78^\circ C$ rühren, addiert 793 mg (5,593 mmol, 5 equiv) Methyljodid gelöst in 2 ml Tetrahydrofuran und läßt für 4 h bei $-78^\circ C$ rühren. Anschließend wird mit ges. NH_4Cl -Lösung gequenchet, mit Diethylether extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 gereinigt, wobei das in geringem Maße entstandene unerwünschte Diastereomer leicht abgetrennt werden kann. Man erhält 328 mg (0,917 mmol) des methylierten Produkts 25, entsprechend einer Ausbeute von 82%.

Allgemeine Daten: $C_{19}H_{37}NO_4Si$, FG = 371,59 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 177,13 (s), 153,60 (s), 63,13 (t), 62,95 (t), 58,38 (d), 37,63 (d), 32,83 (t), 32,78 (t), 28,37 (d), 25,92 (q), 23,50 (t), 18,29 (s), 17,89 (q), 17,76 (q), 14,63 (q), -5,33 (q).

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexan-1-ol 26

D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6757—6761.

Zu einer auf $0^\circ C$ gekühlten Lösung von 168 mg (0,452 mmol) der Verbindung 25 in 3 ml Diethylether wird über einen Zeitraum von 40 min mit Hilfe einer Dosierpumpe 452 μl (0,452 mmol, 1 equiv) einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (LAH) in Diethylether zugegeben. Falls sich DC-chromatographisch noch Edukt nachweisen läßt, wird weitere LAH-Lösung zugegetropft bis die Umsetzung vollständig ist. Es wird gequenchet durch

die Zugabe von 17 ml Wasser, 17 ml 15%iger wäßriger NaOH-Lösung und 52 ml Wasser. Anschließend wird über grobes Kieselgel mit Diethylether flashfiltriert und säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 1 : 1 gereinigt. Man erhält 94 mg (0.381 mmol) des Alkohols 26, entsprechend einer Ausbeute von 84%.

Allgemeine Daten: $C_{13}H_{30}O_2Si$, FG = 246.46 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 68.25 (t), 63.12 (t), 35.72 (d), 33.03 (t), 32.84 (t), 25.94 (q), 23.13 (t), 18.34 (s), 16.51 (q), – 5.29 (q).

Darstellung von 6-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanal 4

10 D.A. Evans, A.E. Weber J. Am. Chem. Soc. 1986,108, 6757 – 6761.

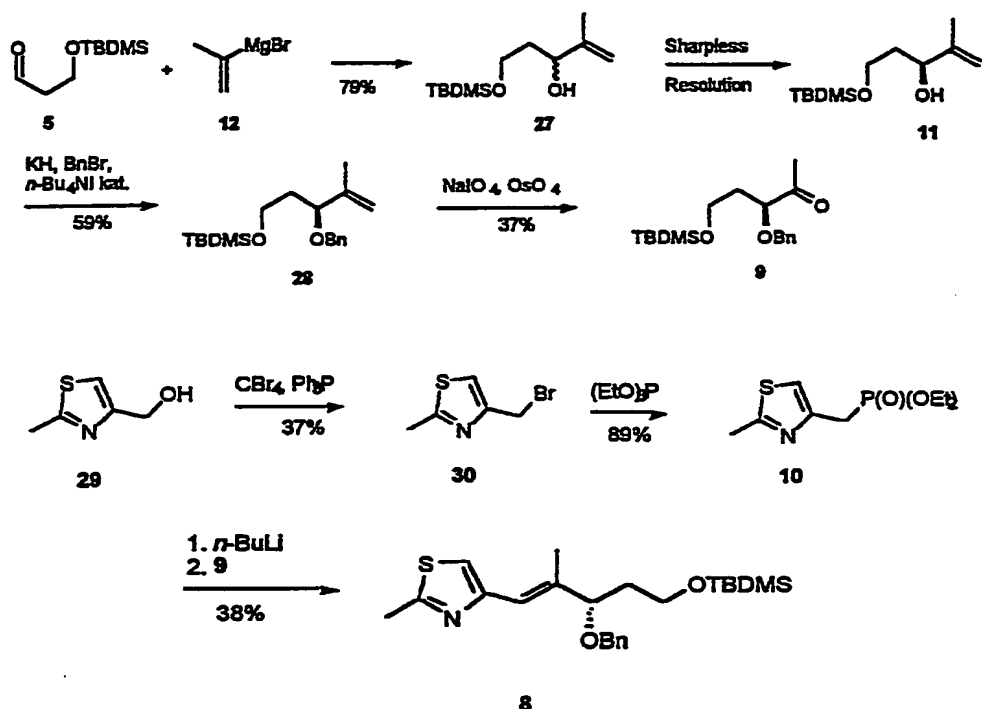
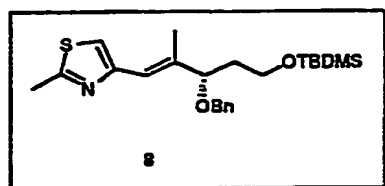
Eine Lösung aus 64 mg (0.505 mmol, 1.4 equiv) Oxalylchlorid in 2 ml CH₂Cl₂ wird auf – 78°C gekühlt und 79 mg (1.011 mmol, 12.8 equiv) DMSO addiert. Nach 5 min wird eine Lösung aus 89 mg (0.361 mmol) des Alkohols 26 in 1 ml CH₂Cl₂ zugetropft. Man läßt 30 min bei – 78°C rühren und addiert dann 161 mg (1.589 mmol, 4.4 equiv) NEt₃. Man ersetzt das – 78°C Kältebad durch ein 30°C-Bad und läßt eine weitere Stunde rühren. Anschließend wird mit 5.2 ml Pentan verdünnt, mit 3.4 ml einer 1 M wäßrigen NaHSO₄-Lösung und 3 mal mit je 3.4 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält 77 mg (0.315 mmol) des Aldehyds 4, entsprechend einer Ausbeute von 87%.

Allgemeine Daten: $C_{13}H_{28}O_2Si$, FG = 244.45 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 205.24 (d), 62.81 (t), 46.30 (d), 32.73 (t), 30.25 (t), 25.93 (q), 23.25 (t), 18.33 (s), 13.25 (q), – 5.32 (q).

Schema 4

Synthese von Segment 2



Abkürzungen: OTBDMS = tert.-Butyldimethylsilyloxy-Rest
 TBDMSCl = tert.-Butyldimethylsilylchlorid
 BnBr = Benzylbromid
 Bn = Benzyl

Arbeitsvorschriften zur Synthese von Segment 8

3-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-propanal 5

Synthese durch Monosilylierung von 1,3-Propanediol und anschließende Swern-Oxidation des entstandenen 3-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanols.

Allgemeine Daten: $C_9H_{20}O_2Si$; FG = 188.36; CAS-Nr. [89922-82-7]

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 202.05 (d), 57.42 (t), 46.58 (t), 25.82 (q), 18.23 (s), -5.43 (q).

1-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten 27

Zu 443 mg Mg-Drehspänen (18.2 mmol) und 1.5 ml abs. Tetrahydrofuran (THF) unter N_2 werden 0.2 ml 2-Brompropen gegeben, so daß die Grignardreaktion anspringt. Es wird unter gelegentlicher Kühlung eine Lösung von 1.7 ml 2-Brompropen (insgesamt 22 mmol) in 6 ml abs. Tetrahydrofuran langsam zugetropft, bis alle Magnesium-Späne gelöst sind. Zu der noch warmen Mischung wird eine Lösung von 2.862 g 5 (15.2 mmol) in 6 ml abs. THF getropft. Es wird 6 h bei RT gerührt. Danach gibt man 25 ml ges. NH_4Cl -Lsg. zu der Reaktionslösung und läßt 10 min rühren. Die Mischung wird in 30 ml ges. NH_4Cl -Lsg. gegossen und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit ges. NH_4Cl -Lsg. und ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen. Man trocknet

über MgSO_4 engt im Vakuum ein und reinigt flashchromatographisch (Ether : Pentan = 1 : 6).

Man erhält 2.749 g 27 (11.9 mmol; 79% d. Th.) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$; FG = 230.43

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 147.10 (s), 110.39 (t), 75.21 (d), 62.17 (t), 36.79 (t), 25.89 (q), 18.41 (s), -5.49 (q), -5.53 (q).

(S)-1-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten 11

Man löst 600 mg 2 (2.60 mmol) und 91.5 mg (-)-Diisopropyltartrat (0.391 mmol) unter N_2 in 10.4 ml abs. CH_2Cl_2 und versetzt mit 180 mg gepulvertem, frisch aktiviertem Molsieb. Als interner Standard für die GC werden 100 ml n-Decan dazugegeben. Man kühlt auf -20°C ab und gibt unter Rühren 74 mg Titan(IV)-isopropylat (0.260 mmol) dazu. Nach 30 min. wird ein aliquoter Teil von etwa 4 Tropfen entnommen und bei 0°C mit einer Mischung von je etwa 0.15 ml Ether und Eisen(II)-sulfat-Zitronensäure-Lösung (s. unten) aufgearbeitet. Die org. Phase dient als t_R -Probe für die GC. Man gibt 610 ml einer ca. 3 M-Lösung von t-Butylhydroperoxid in Isooctan (1.82 mmol) dazu. Die Reaktionsmischung wird im Kühlschrank bei -22°C aufbewahrt. Ein- bis zweimal täglich werden Proben entnommen und wie oben aufgearbeitet. Die jeweilige Konzentration von 11 wird gaschromatographisch bestimmt. Nach 118 h wird die Reaktion bei etwa 50%-iger Umsetzung von 27 abgebrochen. Bei -20°C wird eine frisch angesetzte, auf 0°C gekühlte Lösung von 3.3 g Eisen(II)-sulfat-heptahydrat und 1.1 g Zitronensäuremonohydrat in 10 ml dest. Wasser dazugegeben. Nach 20 min kräftigem Rühren ohne weitere Kühlung wird die Mischung dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die ges. org. Phasen werden auf ca. 10 ml eingengt und bei 0°C 30 min. lang mit 3 ml NaOH -Lsg. (30% in ges. NaCl -Lsg.) gerührt. Es wird wiederum dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, und die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt.

Flashchromatographische Reinigung (Ether : Pentan = 1 : 6) liefert 274 mg 11 (1.19 mmol; 46% des Eduktes) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$; FG = 230.43

(c = 1, CHCl_3) [α] $_D$ = -4.6° ; ee = 90% (berechnet durch Integration der olefinischen ^1H -NMR-Signale sowie des ^1H -NMR-Signals der C-4-Methylprotonen der diastereomeren Reaktionsprodukte von 11 mit S(+)-a-Methoxy-a-trifluor-methylphenylelessigsäurechlorid, S(+)-MTPA-Cl).

Die absolute Konfiguration des überwiegenden Enantiomers wurde nach der Methode von MOSHER durch Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Reaktionsprodukte von 11 mit S(+)-MTPA-Cl bzw. R(-)-MTPA-Cl bestimmt.

(S)-3-Benzoyloxy-1-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methyl-4-penten 28

70 mg einer Suspension von 35% Kaliumhydrid in Mineralöl (0.609 mmol) werden unter N_2 mit 0.5 ml abs. THF versetzt und auf 0°C gekühlt. Man gibt 1.5 ml Benzylbromid (12.6 mmol) dazu. Unter Rühren wird eine Lösung von 117 mg 11 (0.508 mmol) und 3 mg Tetra-n-butylammoniumiodid (8 mmol) in 1 ml abs. THF dazugegossen. Nach 15 min läßt man auf RT erwärmen. Es wird 19 h gerührt, danach werden 8 ml ges. NH_4Cl -Lsg. eingespritzt. Die Mischung wird zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit ges. NaCl -Lsg. und einmal mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird der Hauptteil des noch vorhandenen Benzylbromides bei RT im Hochvakuum abgezogen. Flashchromatographische Reinigung (Ether : Petrolether = 1 : 100) liefert 96 mg 28 (0.299 mmol; 59% d.Th.) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$; FG = 320.54

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.70 (s), 138.87 (s), 128.33 (d), 127.78 (d), 127.40 (d), 113.54 (t), 80.03 (d), 70.07 (t), 59.71 (t), 37.18 (t), 25.97 (q), 18.30 (s), 16.75 (q), -5.28 (q), -5.31 (q).

(S)-3-Benzoyloxy-5-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-2-pentanone 9

Zu einer Mischung aus 1.5 ml THF und 1.5 ml Wasser werden 38 mg 28 (118 mmol) gegeben. 48 mg einer Lsg. von 2.5% OSO_4 in t-Butanol (4.7 mmol) werden mit 0.5 ml THF gemischt und dazugetroffen. Es wird 5 min gerührt; dann werden 127 mg NaIO_4 (590 mmol) dazugegeben. Nach 12 h kräftigem Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung in 20 ml Ether gegossen und mit 5 ml Wasser verdünnt. Man extrahiert zweimal mit Ether, trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 und engt ein. Flashchromatographische Reinigung (Ether : Pentan = 1 : 4) liefert 14 mg 9 (43.4 mmol; 37% d.Th.) als graubraunes Öl.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$; FG = 322.53

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 211.00 (s), 137.67 (s), 128.51 (d), 127.94 (d), 127.90 (d), 82.00 (d), 72.59 (t), 58.68 (t), 35.23 (t), 25.94 (q), 25.68 (q), 18.30 (s), -5.38 (q), -5.43 (q).

4-Hydroxymethyl-2-methylthiazol 29

Die Verbindung 29 wird durch Ringschluß von L-Cystein-methylester-hydrochlorid mit Acetaldehyd, anschließender Dehydrierung über MnO_2 und Reduktion der Methyl estergruppe durch LAH hergestellt.

Allgemeine Daten: $\text{C}_5\text{H}_7\text{NOS}$; FG = 129.19; CAS-Nr. [76632-23-0]

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 167 (s), 156.0 (s), 114.4 (d), 60.5 (t), 19.0 (q).

4-Bromomethyl-2-methylthiazol 30

Man löst 60 mg 29 (0.464 mmol) in 1 ml abs. Ether und gibt unter Rühren 47 mg Triphenylphosphin (0.511 mmol) und 169 mg Tetrabrommethan (0.511 mmol) dazu. Nach 16 h Rühren (RT) wird der Niederschlag abfiltriert und mit Ether gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und flashchromatographisch gereinigt (Ether : Pentan = 1 : 5). Man erhält 33 mg 30 (0.172 mmol; 37% d.Th.) als helles bräunliches Öl. 5

Allgemeine Daten: C_5H_6BrNS ; FG = 192.08

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.91 (s), 151.63 (s), 117.25 (d), 27.11 (t), 19.25 (q).

Verbindung 10

150 mg 1 (0.78 mmol) und 300 ml Triethylphosphit (1.75 mmol) werden 1.5 Stunden lang auf 160°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das überschüssige Triethylphosphit im Vakuum abdestilliert. Flashchromatographische Reinigung (Ether/Methanol = 19 : 1) liefert 173 mg 10 (89% d. Th.) als schwach gelbliches Öl.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.44 (s), 145.96 (ds, $^2J(C,P)$ = 8.2 Hz), 115.67 (dd, $^3J(C,P)$ = 7.4 Hz), 62.19 (dt, 2 $^1J(C,P)$ = 6.4 Hz), 29.35 (dt, $^1J(C,P)$ = 141 Hz), 19.05 (q), 16.35 (dq, 2 C, $^3J(C,P)$ = 6.0 Hz).

(Anmerkung: Bei den zweifachen Angaben zur Signalmultiplizität bezieht sich das führende Zeichen auf die im Spektrum sichtbare durch C,P-Kopplung verursachte Multiplizität und das folgende Zeichen auf die durch C,H-Kopplung verursachte, im Standardspektrum unsichtbare Multiplizität.)

(S,4E)-3-Benzoyloxy-1-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-8

Unter N_2 werden 33 mg 10 (132 mmol) in 2 ml abs. Tetrahydrofuran (THF) gelöst und auf -78°C gekühlt. Man tropft 78 ml n-BuLi-Lsg. (15% in Hexan; 125 mmol) dazu und läßt 45 min rühren. Anschließend wird bei -78°C eine Lösung von 35 mg Methylketon 9 (109 mmol) in 1 ml abs. THF dazugegeben. Nach langsamer Erwärmung auf RT läßt man noch 40 h rühren und gibt dann 10 ml ges. NH_4Cl -Lsg. zu der Reaktionsmischung. Es wird dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit wenig Wasser und einmal mit ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Flashchromatographische Reinigung (Pentan-/Dichlormethan = 1 : 1, dann 1 : 2) liefert 17 mg (38% d. Th.) als farbloses Öl 8.

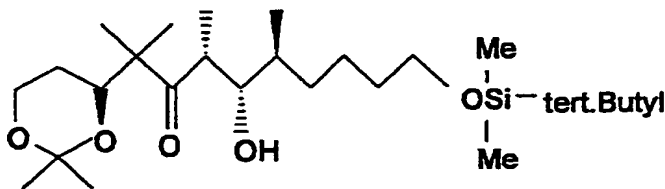
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.4 (s), 152.90 (s), 139.74 (s), 138.84 (s), 128.33 (d, 2 C), 127.77 (d, 2 C), 127.41 (d), 121.33 (d), 115.67 (d), 82.00 (d), 70.30 (t), 59.69 (t), 37.58 (t), 25.98 (q, 3 C), 19.26 (q), 18.30 (s), 13.44 (q), -5.25 (q), -5.31 (q).

Darstellung von

(4S,6S)-10-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-decan-3-on 80

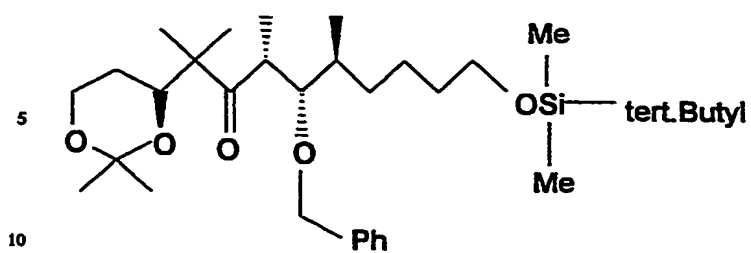
Zu einer Lösung von 23 mg Diisopropylamin (0.227 mmol, leq.) in ml Tetrahydrofuran (THF) werden bei 0°C 142 ml (0.227 mmol, 1 Äquivalente) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi in Hexan zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt, bevor dann auf -78°C heruntergekühlt wird. Nun werden 49 mg (0.227 mmol, 1 eq.) (S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 3, gelöst in 1 ml THF langsam zugetropft. Die Lösung wird 35 min. bei -78°C gerührt. Anschließend werden 55 mg (0.224 mmol, 0.99 eq.) (S)-6-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylhexanal 4 zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung gestoppt und auf RT erwärmt. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 gereinigt. Man erhält 49 mg (0.107 mmol, 48%) (4S,6S)-10-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-decan-3-on 80 des Aldolprodukts als farbloses Öl.

^{13}C -NMR (50 MHz, C_6D_6): 98.50 (s), 74.93 (d), 74.65 (d), 63.25 (t), 59.70 (t), 51.56 (s), 41.70 (d), 35.82 (d), 33.67 (t), 33.05 (t), 30.01 (q), 26.17 (q), 25.37 (t), 23.32 (t), 21.53 (q), 19.01 (q), 18.69 (q), 18.51 (s), 15.63 (q), 9.63 (q).



80

Gemäß konventioneller Methoden wird der Benzylether hergestellt, um 81 zu erhalten; es können hier auch andere Hydroxylschutzgruppen verwendet werden.



Die Stufenfolge bis 86 ist aus dem Stand der Technik zu entnehmen, konventionelle Schutzgruppenchemie.

15

20

25

30

35

40

45

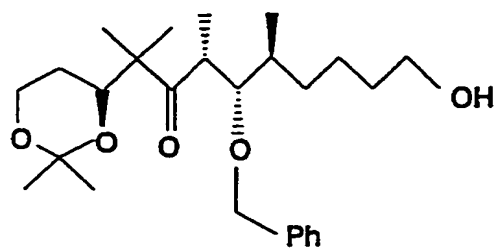
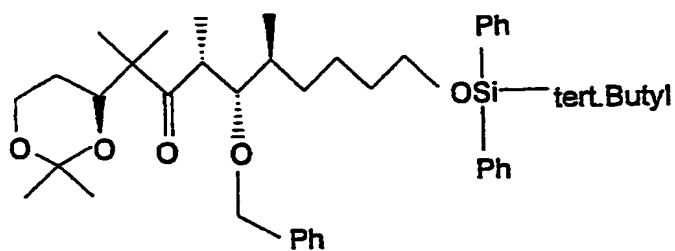
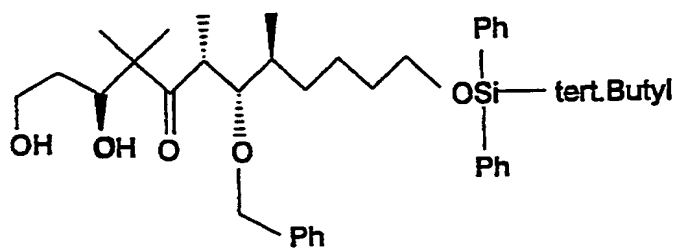
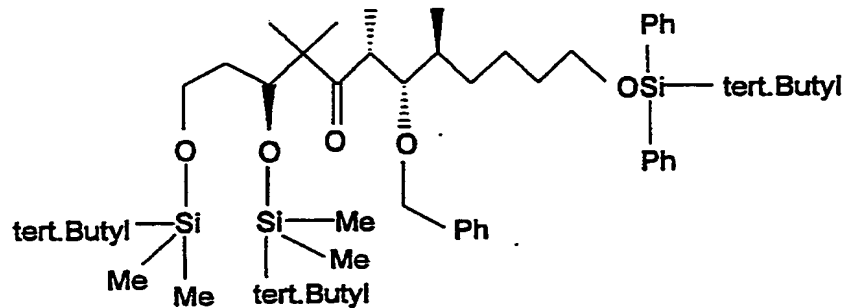
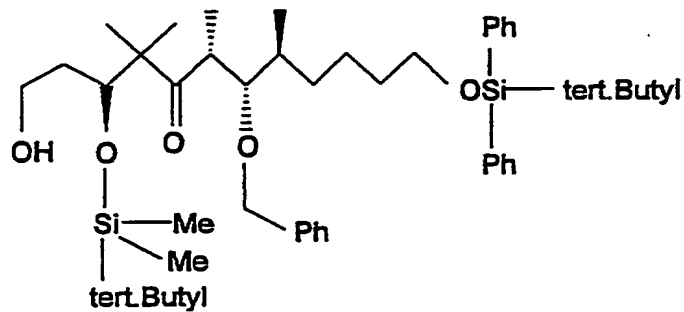
50

55

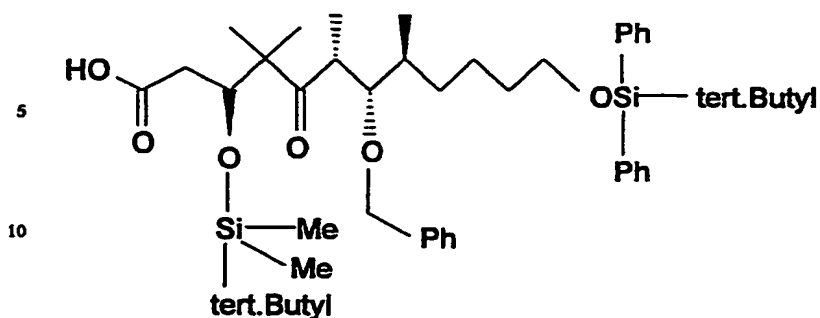
60

65

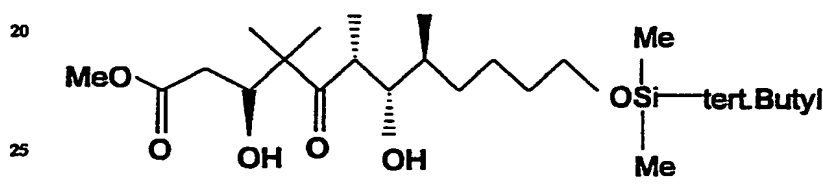
Schema 5

8283848586

Durch Oxidation, z. B. Pyridiniumdichromat wird die Carbonsäure 87 erhalten



Die Veresterung zu 2 erfolgt hier beispielsweise mit DMAP/DCCl (Angew. Chem. 90, (1978), S. 556).



Die Erfindung betrifft auch Stereoisomere der Verbindungen gemäß Ansprüche 1—5, wie diese üblicherweise innerhalb der Synthese anfallen. Ebenso Derivate der Verbindungen gemäß Ansprüche 1—5, die an den Hydroxyl-, Carbonyl- oder Carboxylgruppen andere Schutzgruppen tragen, die gemäß Methoden aus dem Stand der Technik herstellbar sind.

Patentansprüche

- 35
1. 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 3.
 2. 6-[(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-hexanal 4.
 3. (S,4E)-3-Benzoyloxy-1-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-ethylthiazol-4-yl)-pent-4-en 8.
 4. (4S,6S)-10-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-decan-3-on 80.
 5. 3S,6R,7S,8S)-7-Benzoyloxy-3-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-12 (tert.-butyldiphenylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-dodecansäure 87.
 6. Stereoisomere der Verbindungen gemäß Ansprüche 1—5.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65